UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1969 N° 157

STRUCTURE DE L'AORTE

- Son évolution avec l'âge
- Ses rapports avec l'athérome

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Novembre 1969

PAR

Françoise VINCENT-BAYLET

JURY

MM. Jacques FABRE	Président
René RUFFIÉ, Henry CADENAT, Hubert BOUISSOU	Assesseurs
Paul BESSOU	Suppléant

TOULOUSE
IMPRIMERIE CHAUVIN
1969

STRUCTURE DE L'AORTE

- Son évolution avec l'âge
- Ses rapports avec l'athérome

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1969 N° 157

STRUCTURE DE L'AORTE

- Son évolution avec l'âge
- Ses rapports avec l'athérome

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Novembre 1969

PAR

Françoise VINCENT-BAYLET

JURY

MM. Jacques FABRE — Président

René RUFFIÉ
Henry CADENAT
Hubert BOUISSOU — Assesseurs

Paul BESSOU — Suppléant

TOULOUSE
IMPRIMERIE CHAUVIN
1969

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN . . . . . MM. LAZORTHES

Doyens honoraires . . . . . MM. GORSE, CALVET, BRUSTIER.

Premier Assesseur . . . . . BREUILLAUD.

Deuxième Assesseur . . . . . MONNIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER.

BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale et cardiologique	MM. MÉRIEL.	Pneumo-phtisiologie.	MM. DELAUDE
Clinique médicale Sud	GADRAT.	Rhumatologie	RUFFIÉ (R.).
Clinique chirurgicale	LAGROT	Accouchement et obstétricie sociale	Jahier
Clinique chirurgicale et gynécologique	FABRE. (P.)	Anatomie.	N
Clinique chirurgicale et du Cancer	GRIMOUD.	Anatomie appliquée	POULHES.
Clinique chirurgicale et infantile et orthopédie	PASQUIÉ.	Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	RIEUNAU.	Anesthésiologie. Réanimation	LARENG.
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	ENJALBERT	Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX.	Biophysique médicale A	AUVERGNAT.
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ.	Biophysique médicale B	BRI
Clinique des maladies infectieuses	ANDRIEU	Chimie biologique	VALDIGUIÉ.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL.	Electro-radiologie	MARQUÈS.
Clinique médicale de la première Enfance.	BARDIER.	Embryologie générale	BROUSSY (J.)
Clinique de neuro-chirurgie.	LAZORTHES.	Hématologie	Ruffié (J.)
Clinique neurologique et psychiatrique	GÉRAUD.	Histologie	BIMES.
Clinique obstétricale	PONTONNIER.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUD.
Clinique odonto - stomatologique	CADENAT.	Hygiène et Médecine sociale . .	MONNIER.
Clinique ophtalmologique	N	Immunologie	DUCOS.
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	CALVET.	Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES.
		Pathologie chirurgicale	DAMBRIN.
		Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
		Pathologie médicale	RIBAUT
		Physiologie	LAPORTE (Y.)
		Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET.
		Séméiologie médicale	LAPORTE (J.)
		Thérapeutique	DARDENNE.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Biochimie médicale.	MM. DOUSTE-BLAZY	Physiologie.	MM. MONTASTRUC
Anatomie pathologique.	BOUISSOU.	Physiologie.	BESSOU.
Histologie et Embryologie. .	PLANEL.	Oto-Rhino-Laryngologie. . . .	CLAUX.
Maladies infectieuses	ARMENGAUD	Pathologie médicale.	BOULARD.
		Physique médicale.	COMMENAY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie.	MM. BASTIDE.	Electroradiologie.	PONS.
Biochimie médicale.	VALDIGUIÉ (P.)	Histologie et embryologie. .	GUILHEM (A.
Chirurgie Générale	GÉDÉON.	Ophtalmologie.	DEODATI.
Chirurgie Générale	SARRAZIN.	Pneumo-phtisiologie.	MIGUÈRES

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie pathologique	FABRE (J.).	Médecine générale et thérapeutique	BÈS.
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG.	»	BOLINELLI.
Carcinologie.	ESTRADE.	»	SUC.
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	ESCHAPASSE.	Pathologie expérimentale. . . .	GLEIZES.
Electroradiologie	ROULLEAU.	Pédiatrie	DALOUS.
		»	RÉGNIER.
		Neuro-chirurgie	Espagno (J.)
		Médecine générale	Arlet (J.)

ACREGES

Médecine générale.	CALAZEL.	Dermatologie et syphiligraphie.	DUPRÉ.
»	RASCOL.	Hydrologie.	DENARD.
»	LE TALLEC.	Médecine légale.	GRÈZES-RUEFF
»	RIBET.	Neurologie et psychiatrie. . .	GAYRAL.
Chirurgie générale.	FICAT.	Obstétrique.	ESPAGNO (G.)
»	GAUBERT.	Ophtalmologie.	BEC.

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	SOUQUET.	Pathologie chirurgicale	M. DIEULAFÉ

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et Cryptogamie . .	Mme DULUCQ-MATHOU.	Pharmacie chimique et pharmacodynamie	CAUJOLLE.
Chimie analytique	PITET.	Pharmacie galénique et matière médicale	STANISLAS.
Chimie Analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	BOURBON.	Physiologie, Zoologie et Parasitologie pharmaceutique	ROUX.
Chimie pharmaceutique	BLANC.		
Microbiologie.	BREUILLAUD		

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie.	COUTURIER.	Sciences naturelles.	Mme CAUJOLLE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie organique	BERTRAND	Zoologie	GAYREL
Toxicologie	M. BROUSSY (G.)		

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique. . . . . Mme LASCOMBES.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal . . . . . M. ROCHE.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats

(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MON GRAND-PÈRE

A MES PARENTS

A MON MARI ET MES ENFANTS

A MON BEAU-PÈRE

A MA SŒUR

A MON FRÈRE

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. FABRE

Professeur d'Anatomie Pathologique.

Nous avons particulièrement apprécié l'accueil que vous nous avez réservé dans votre Service.

Votre culture et votre enseignement riche d'une grande expérience méritent notre profond respect.

Veuillez trouver ici l'expression de toute notre gratitude et soyez assuré de notre fidèle reconnaissance.

Nous vous remercions d'accepter la présidence de cette thèse.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. RUFFIÉ

Professeur de Clinique Rhumatologique,
Médecin des hôpitaux.

Dès les premières années de nos études, vous nous avez accueillis dans votre Service avec beaucoup de bienveillance.

Vous nous avez fait bénéficier de votre sens pédagogique et vous avez su éveiller en nous l'esprit critique nécessaire à l'exercice de notre métier.

Nous sommes heureuse de pouvoir vous en remercier et souhaitons savoir conserver votre amitié.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. CADENAT

Professeur de Clinique Odonto-Stomatologique,
Médecin des Hôpitaux.

Avec l'expression de toute notre gratitude pour l'accueil qu'il nous a réservé lorsque nous sommes venue lui demander de bien vouloir juger ce travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BOUISSOU

Professeur à titre personnel d'Anatomie Pathologique,
Médecin des Hôpitaux.

Nous avons eu la chance de profiter au début de notre externat de votre enseignement.

Par la suite, votre expérience, votre dynamisme et votre sens de l'humain nous ont poussé à vous demander conseil.

Vous avez bien voulu nous confier le sujet de cette thèse.

Votre aide a été aussi précieuse qu'efficace.

Veuillez trouver ici le témoignage de toute notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BESSOU

Professeur à titre personnel de Physiologie.

Nous avons pu apprécier tout particulièrement son enseignement plein de clarté.

Qu'il trouve ici l'expression de toute notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN FABRE

Maître de Conférence,
Agrégé d'Anatomie Pathologique,
Médecin Biologiste des Hôpitaux.

A MADEMOISELLE MARIE-THÉRÈSE FABRE

Chargée de Recherche au C.N.R.S.

Vous avez consacré beaucoup de votre temps à ce travail.
Nous vous remercions de vos précieux conseils.
Soyez assurée de toute notre amitié.

A MADAME LE DOCTEUR SENDRAIL-PESQUÉ

Chef de Travaux à la Faculté.

A MADAME LE DOCTEUR FAMILIADÈS

Chef de Travaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.-L. RUMEAU

Chef de Travaux Délégué,
Assistant des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RAKOTONDRAINIBE

Attaché des Hôpitaux.

A MADAME LE DOCTEUR R. DURROUX

Assistante.

A MADAME LE DOCTEUR N. JULIAN

Attachée de Recherche au C.N.R.S.

Que nous remercions de leur aide et de leur enseignement.

A NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

AU PERSONNEL
DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
DE LA FACULTÉ ET DE L'HOPITAL

INTRODUCTION

Notre travail inaugural a pour but de faire la synthèse des travaux actuels parus sur la paroi aortique et de mettre en évidence le rôle de cette paroi dans la génèse de la plaque athéromateuse.

Après avoir exposé, dans un premier temps, le matériel et les méthodes utilisées, nous envisageons la structure de la paroi aortique. Trois paragraphes y sont consacrés : l'étude globale synthétique, la génèse et le vieillissement de ce vaisseau. Cet exposé est complété, dans un troisième chapitre, par les conclusions que nous tirons de l'examen d'aortes non athéromateuses comparées à des aortes athéromateuses.

PREMIÈRE PARTIE

MATERIEL ET METHODES

La structure aortique globale est étudiée sur des fragments d'aorte lors d'autopsies de routine. Les prélèvements recueillis chez 56 sujets dont l'âge varie de la naissance à 45 ans sont effectués sur l'aorte ascendante, thoracique, abdominale (au départ de l'artère mésentérique supérieure) et au niveau de la bifurcation iliaque.

Le tableau I indique la répartition des sujets en fonction de l'âge et le nombre d'examens en microscopie optique et en microscopie électronique (ce dernier n'est pratiqué que pour l'aorte abdominale).

— Pour l'étude en microscopie usuelle, les fragments prélevés dans les 24 h. qui suivent la mort, sont fixés dans le formol à 10 %. Après inclusion dans la paraffine ils sont colorés par l'hémalun éosine, le trichrome de Masson au bleu, l'Hotchkiss Mac Manus, l'orcéine, la fuschine paraldéhyde de Gomori et le bleu Alcian.

— Pour l'examen ultrastructural, les fragments recueillis moins de 6 h. après la mort sont seuls retenus. De petites lanières de 1 mm de large sur 1 cm de long sont fixées dans l'acide osmique à 2 %. Après inclusion dans l'épon, les coupes obtenues sont systématiquement colorées par l'acétate d'uranyl et le citrate de plomb. L'acide phosphotungstique n'est employé que pour quelques aortes afin de mettre en évidence les lames élastiques. L'observation est faite au microscope HITACHI HU II B.

	M.O.	M.E.
Prématurés.	5	2
0-5 ans.	21	6
5-15 ans.	3	
15-30 ans.	11	12
30-45 ans.	16	
Total.....	56	20

Tableau I. — Etude de la structure aortique. Nombre de vaisseaux examinés en microscopie optique et électronique.

Seize aortes de fœtus et de nourrissons examinées en *microscopie optique* et *microscopie électronique* nous ont permis d'étudier **la génèse de la première lame élastique** de la média.

Sont ainsi étudiés :

3 fœtus
1 au 4e mois de la gestation
2 à 6 mois et demi

13 nourrissons (7 âgés de moins de 1 mois, 2 de 4 mois, 1 de 7, 8, 15 et 24 mois).

L'examen porte uniquement sur l'aorte abdominale.

Les rapports qui existent entre la qualité de la paroi aortique et le degré d'intensité de l'athérome sont précisés grâce à 80 prélèvements chez des sujets âgés de 37 à 84 ans.

Ils ne sont examinés qu'en microscopie usuelle selon les techniques et colorations indiquées ci-dessus. Le tableau II résume les caractéristiques de ce matériel en fonction de l'âge et du sexe.

Le degré d'athérome est apprécié macroscopiquement pour chacun des niveaux de prélèvement. Les lésions sont ainsi classées en quatre degré d'intensité croissante (nomenclature internationale). Le stade I correspond à de simples stries lipidiques isolées ou confluentes. Les plaques athéromateuses isolées avec un revêtement endothélial respecté représentent le degré I. Dans les stades II et III rentrent des lésions plus importantes : plaques de grande taille remaniées par des ulcérations et des calcifications ou des thromboses pariétales. Ces deux groupes varient uniquement par l'étendue et le nombre de ces diverses plaques.

	< 50 ans	50-60 ans	60-70 ans	> 70 ans	TOTAL
Hommes. .	7	17	12	12	48
Femmes. . .	3	5	11	13	32
TOTAL. .	10	22	23	25	80

Prélèvements : Aorte thoracique, abdominale, bifurcation iliaque, en dehors des plaques athéromateuses.

TABLEAU II. — Etude des rapports existant entre qualités de la paroi vasculaire et intensité de l'athérome. Nombre de vaisseaux examinés.

DEUXIÈME PARTIE

STRUCTURE AORTIQUE

L'aorte, vaisseau élastique, est composée de trois tuniques : l'intima, la média et l'adventice.

Nous envisageons l'étude analytique de ces diverses couches (surtout intima et média) aux différents niveaux et en fonction de l'âge, avant d'exposer nos connaissances sur la génèse et le vieillissement de ce vaisseau.

I. - ETUDE ANALYTIQUE DE LA PAROI EN FONCTION DE L'AGE

A. A la naissance et au cours de la première enfance

L'aorte ascendante est le type du vaisseau de structure élastique :

— *L'intima,* jusque vers 30 mois, n'est pratiquement pas discernable en microscopie usuelle. C'est une simple lame endothéliale reposant sur une couche acellulaire de tissu conjonctif en contact avec les premiers éléments élastiques de la média.

Mais la microscopie électronique individualise dès les premiers mois cette tunique. Elle apparaît composée d'une substance fondamentale amorphe renfermant de très

rares éléments cellulaires, des fibres de collagène et des formations élastiques. Le matériel élastique est constitué d'unités isolées de plus en plus confluentes au fur et à mesure que l'on se rapproche de la média. Ces unités sont disposées en chapelet sur une ou plusieurs rangées parallèles à la lumière.

Dans ce vaisseau élastique n'existe pas de limitante élastique interne franchement différenciée. Tout au plus peut-on, par analogie avec un vaisseau de type musculaire, désigner comme telle la première lame élastique continue de la média qui présente souvent des affinités tinctoriales plus marquées que les autres.

— *La média* a une structure différente à la naissance et pendant la première enfance.

Dès la naissance, la charpente élastique est constituée de 40 à 50 lames régulièrement circulaires, concentriques à la lumière. Mais leur disposition est en fait hélicoïdale. Ces fibres élastiques s'anastomosent par de nombreux ponts interlamellaires et ménagent entre elles un étroit espace où se logent une ou deux cellules et un tissu conjonctif peu abondant. Ces cellules à noyau allongé sont appliquées contre les lames élastiques et orientées dans le même sens.

En microscopie électronique, l'élaboration des lames élastiques se fait progressivement. Elles s'épaississent et devenant continues par la fusion et l'intégration d'amas d'élastine néoformée, qui sont constitués d'îlots de substance fondamentale amorphe entourés de microfibrilles. Leur épaississement résulte de l'apposition d'élastine à partir de noyaux d'élastigénèse juxtalamellaire. Les contours de ces lames élastiques jeunes sont bourgeonnants, mamelonnés, bordés de microfibrilles denses. Leur structure interne est fibrillaire, vestige de la persistance de fibrilles périphériques après fusion de plusieurs unités.

Les espaces interlamellaires logent des cellules allongées. Elles possèdent un cytoplasme riche en organites et leur réticulum endoplasmique est très développé. Aucune différenciation cellulaire n'est notée. Ces éléments conservent un aspect mésenchymateux. On note également dans ces espaces des foyers d'élastigénèse formés soit d'unités d'élastine mature entourés de microfibrilles, soit d'amas volumineux de matériel élastique. La réunion

de ces différentes unités peut donner un aspect en « treillis » obtenu par la juxtaposition de plusieurs unités entre lesquelles persistent des microfibrilles ou des fibres de collagène à striation périodique caractéristique qui sont elles-mêmes entourées de microfibrilles avec ou sans striation. Celles-ci sont généralement considérées comme les précurseurs des formations collagènes ou élastiques.

Chez le nourrisson, l'aspect est différent. Les lames élastiques sont définitivement continues, mais des « fenêtres » persistent, permettant à deux espaces interlamellaires d'avoir des connexions. Leur élaboration continue par apposition latérale d'élastine néoformée dans les espaces interlamellaires. L'aspect mamelonné et la structure fibrillaire de la fibre demeurent.

Dans les espaces interlamellaires étroits s'observent des faisceaux collagène grêles, des microfibrilles, des amas d'élastine, des éléments cellulaires pauvres en organites cytoplasmiques. Ces cellules possèdent des myofilaments, caractéristiques des éléments musculaires lisses. Elles semblent participer également à l'élaboration de la substance élastique, car en maints endroits leur membrane cytoplasmique est entourée d'une zone fibrillaire dense, au contact même de l'élastine mature.

— *L'adventice* est composée chez le nouveau-né de faisceaux de collagène, laches, en continuité avec le tissu cellulaire du médiastin. Des faisceaux à direction longitudinale sont mêlés à des fibres élastiques orientées dans le même sens.

Cette tunique contient des vasa-vasorum et des éléments nerveux. Des nappes cellulaires sympathiques à type de chémorécepteurs diffus sont de temps en temps notées.

Cette tunique ne varie pas sur le plan structural tout le long de l'arbre aortique. Nous ne reviendrons pas sur sa description.

L'aorte thoracique présente une structure comparable à celle de l'aorte ascendante.

— *L'intima* est une simple couche endothéliale peu distincte, reposant directement sur la première couche élastique. Elle peut atteindre parfois quelques microns d'épaisseur. Cet endothélium repose sur une substance fondamentale amorphe transsudée. La microscopie

électronique individualise cette tunique et met en évidence dans la zone sous-endothéliale des formations fibrillaires collagène et élastique. Comme dans l'aorte ascendante, une première lame élastique plus colorée peut parfois être identifiée à une limitante élastique interne.

— *La média* est formée d'une cinquantaine de lames élastiques très serrées, ménageant entre elles des espaces occupés par des cellules musculaires et appliquées contre des lames élastiques à disposition circulaire.

Les lames élastiques et les cellules musculaires sont parallèles et leur espacement est régulier.

On retrouve au niveau de l'intima et de la média de cette partie du vaisseau la même description chez le nouveau-né et le nourrisson que celle donnée pour l'aorte ascendante.

Les segments d'aorte abdominale ont une structure parallèle aux précédentes, avec quelques caractères particuliers.

— Une individualisation de *l'intima*, dont l'épaisseur atteint dix microns (parfois plus). Elle est constituée en microscopie optique par un matériel amorphe, coloré en bleu par le trichrome de Masson. La microscopie électronique y décèle des unités d'élastine nombreuses, situées à distance de l'endothélium. Les fibrilles conjonctives et les éléments musculaires sont de plus en plus abondants.

— Une individualisation au niveau de *la jonction intima-média* d'une « limitante élastique interne », bien que ce terme soit impropre pour un vaisseau élastique.

— *La média* est constituée de lames élastiques épaisses (40 à 50) parallèles entre elles et parallèles à la tranche de section du vaisseau. Entre ces lames se logent des cellules musculaires plus nombreuses que dans la partie thoracique.

Ces caractères nouveaux sont plus nets encore sur une coupe pratiquée au niveau de la **bifurcation iliaque.**

— *L'intima* est déjà individualisée chez le nourrisson. Elle est constituée de substance fondamentale amorphe où se logent quelques éléments cellulaires d'origine

conjonctive ou musculaire. La première lame élastique présente des caractères de limitante élastique interne : épaisseur plus grande, coloration plus franche que le reste de la charpente élastique.

— Dans la *média*, d'épaisseur légèrement moindre que dans les segments sus-jacents, les lames élastiques, moins nombreuses, ont perdu de leur régularité et de leur continuité. Elles ne sont plus strictement circulaires, elles sont interrompues en maints endroits et leurs extrémités sont ramifiées et amenuisées. Les intervalles laissés entre elles sont plus importants et les faisceaux de cellules musculaires à direction oblique ou longitudinale sont séparés par des éléments conjonctifs plus nombreux.

B. Au cours de la seconde enfance et de l'adolescence

Au cours de la seconde enfance et de l'adolescence des traits nouveaux apparaissent, liés au développement propre de l'aorte et à la croissance générale du sujet.

L'aorte ascendante et thoracique présentent des modifications essentielles par rapport au premier âge.

— L'existence d'une *intima* distincte, d'épaisseur cependant encore réduite et dont l'importance varie d'un sujet à l'autre.

Au niveau de l'aorte ascendante, elle est constituée d'une substance amorphe très mal colorée. Thoracique, elle devient pauci-structurée. En fait, elle est constituée essentiellement de substance fondamentale imbibée de substances plasmatiques. On peut y voir très tôt des cellules macrophagiques plus ou moins nombreuses. En microscopie électronique, elle est formée par un tissu interstitiel enserrant des formations élastiques en strates successives et concentriques. Certaines ont encore un aspect immature, les éléments cellulaires sont fréquents.

— Un épaississement de la *média*. Cet épaississement résulte de l'augmentation du nombre des lames élastiques et de l'élargissement des espaces interlamellaires.

L'augmentation du nombre des lames élastiques est considérable : 70 à 80 chez l'adulte jeune. Cet accroissement se fait au cours des premières années. L'aorte a une structure définitive vers 5-6 ans. L'évolution du matériel élastique suivie en microscopie électronique montre que vers 5-6 ans les lames élastiques ont une structure peu fibrillaire, des contours réguliers. Leur diamètre est presque définitif. Elles sont interrompues par des fenêtres qui font communiquer deux espaces interlamellaires voisins. Il persiste des irrégularités qui sont par endroit le témoin de l'immaturité.

L'élargissement de la média est essentiellement en rapport avec l'écartement des lames élastiques. L'hypertrophie de ces intervalles occupés par un contingent cellulaire fibro-musculaire important est bien mise en évidence sur des coupes colorées au trichrome de Masson.

Ces faisceaux musculaires denses ne sont plus strictement parallèles aux fibres élastiques. Des fibres à direction oblique ou longitudinale sont d'abord notées dans la zone juxta-intimale et juxta-adventicielle. Leur nombre augmente avec l'âge.

La microscopie électronique met en évidence la multiplicité de ces couches musculaires qui semblent toujours participer à l'élastigénèse.

— Un processus d'usure: certaines lames ne sont plus linéaires, mais apparaissent dissociées et fragmentées, signant un processus d'usure élastique au voisinage même du processus d'élaboration.

Les segments d'aorte sous-diaphragmatique se caractérisent par une individualisation de l'intima et un épaississement considérable de la média, surtout accusés au niveau de la bifurcation iliaque.

— *L'intima* est très nette et la première lame élastique bien individualisée. En s'épaississant, l'intima s'enrichit de structures diverses venant pour la plupart de la média. Ce sont des faisceaux de collagène, des fibres élastiques et des cellules musculaires dont l'orientation est très variée.

— *La média* est de moindre épaisseur. Une désorganisation de la charpente élastique est notée de plus en plus nettement en allant vers la bifurcation iliaque. Les fibres élastiques deviennent grêles, tronçonnées et

plus ramifiées. Le tissu musculaire est disposé en volumineux faisceaux, groupés en trousseaux de direction oblique ou longitudinale.

L'aorte est donc devenue une artère mixte élastique et musculaire, avec même une prédominance musculaire.

C. A L'AGE ADULTE

A l'âge adulte, la structure aortique est identique à celle établie au cours de l'adolescence. Mais les modifications décrites chez l'enfant et l'adolescent s'accentuent et deviennent plus marquées et plus intenses au cours des années.

— *L'intima* s'épaissit, sa structure devient de plus en plus complexe. Ses trousseaux de collagène ont en microscopie électronique une orientation variée et leur densité est plus grande. Dans la partie profonde s'observent des fibres musculaires et des formations élastiques dissociées. La lame élastique interne est de plus en plus différenciée.

— Dans *la média,* l'écartement des lames élastiques s'accentue, elles s'amenuisent et se désintègrent progressivement, mais restent reliées entre elles par de rares ponts élastiques.

Les faisceaux musculaires deviennent de plus en plus denses, ils sont plus ou moins désorientés. Au niveau de la bifurcation iliaque la charpente prend l'aspect de celle d'une artère musculaire.

Progressivement s'associent des signes de vieillissement caractérisés par deux faits essentiels : l'augmentation des lipophages dans l'intima et la constitution d'une couche nouvelle, la zone intima-média.

II. - ETUDE DE LA GÉNÈSE AORTIQUE

FRANKEL en microscopie optique, LAITINEN en microscopie électronique, ont étudié les premiers des aortes d'embryons et de fœtus.

Frankel [22] note chez des embryons de six semaines la présence sous l'endothélium de petits amas colorables par la fuschine paraldéhyde (colorant du matériel élastique). Au cours du développement, ces amas fusionnent. A la 9e semaine de la vie intra-utérine, la première lame élastique apparaît épaisse, mais encore discontinue. Sa continuité ne s'observe qu'à partir de la 14e semaine. Cette lame est alors formée d'une zone centrale moins colorable que la partie périphérique qui prend intensément les colorations du tissu élastique. Cet auteur note également les rapports étroits qui semblent exister entre matériel élastique et cellule endothéliale ou musculaire, mais il n'aboutit à aucune conclusion générale.

Laitinen [37] précise certains aspects de la cellule endothéliale en notant que le cytoplasme de ces cellules de l'aorte de fœtus ont un réticulum endoplasmique très développé et de nombreuses mitochondries, apportant ainsi un élément nouveau: les cellules endothéliales ont un métabolisme actif. Il émet l'hypothèse qu'au stade fœtal cette cellule sécrète des mucopolysaccarides acides et des protéines nécessaires à la génèse du tissu conjonctif de l'intima.

Les travaux plus récents de H. Bouissou et R. Durroux [15] mettent en évidence le rôle de la cellule endothéliale dans la construction de la première lame élastique de la média. A quatre mois de gestation, l'endothélium est représenté par une couche de cellules volumineuses. Leur cytoplasme est riche en organites, filaments, corps denses et quelques densifications microfibrillaires libres. Ils témoignent d'une grande activité cellulaire. Les membranes cellulaires juxtaposées forment fréquemment des desmosomes essentiellement marqués par des densifications localisées de deux membranes parallèles. Vers la lumière vasculaire et vers la zone conjonctive sous-jacente, ces membranes dessinent des prolongements. Sur le versant conjonctif, elles s'estompent par place et sont remplacées par des amas microfibrillaires correspondant. Ces fibrilles font communiquer la portion du cytoplasme correspondant avec le conjonctif sous-jacent où apparaissent de nombreuses unités élastiques. Celles-ci se groupent et forment des amas dont le volume augmente au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'endothélium. Leur réunion forme la première lame élastique. Entre l'endothélium et la première lame élastique ne se trouve aucune cellule.

Cette première lame élastique est relativement épaisse. Sa limite externe est très irrégulière, formée par la juxtaposition de petites unités élastiques venues de l'endothélium. Sa limite interne est au contraire lisse. Ceci témoigne que tout se passe entre la cellule endothéliale et le tissu conjonctif sous-jacent qui ne comporte d'ailleurs que quelques fibres collagène dans la substance fondamentale à côté des amas élastiques déjà décrits.

Par rapport aux autres lames de la média en cours d'élaboration, cette première lame paraît plus épaisse.

Les cellules endothéliales sont de deux types: les unes ont un cytoplasme clair (cellules en repos ?), les autres ont un cytoplasme dense, riche en organites (cellules en activité), formations uniquement destinées à la fabrication des fibrilles élastiques.

— A six mois de gestation, les cellules apparaissent un peu moins actives. Elles ont une morphologie endothéliale habituelle.

— Après la naissance, le revêtement endothélial est difficile à mettre en évidence sur les sujets autopsiés. L'activité cytoplasmique des cellules paraît réduite (raréfaction des organelles). On note toutefois la présence, au contact des membranes endothéliales, des densifications microfibrillaires génératrices d'unités élastiques, que l'on retrouve ordonnées en chapelets dans le conjonctif sous-endothélial. Leur volume augmente au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'endothélium. Quelle est leur valeur ? Vont-elles être à l'origine d'une nouvelle lame élastique interne qui repousserait ainsi la première ? L'endothélium va-t-il intervenir dans la formation d'autres lames élastiques ? Ces questions ne sont pas actuellement résolues.

L'élaboration des unités élastiques se fait au sein de foyers microfibrillaires. Elle implique une participation cellulaire qui est suggérée par les rapports étroits contactés par les microfibrilles conjonctives avec leurs membranes plasmiques. Or il est bien admis aujourd'hui que les fibroblastes et surtout les cellules musculaires interviennent dans l'élaboration de ces microfibrilles, donc des unités élastiques. Ces observations morphologiques, ajoutées à celles en particulier de Laitinen [37] les fonctions sécrétoires des cellules endothéliales, complétées par les notions sur la composition à la fois protéique et mucopolysaccaridique de la trame élastique

récemment précisée par BARTMAN [7], suggèrent donc que l'endothélium est responsable, au moins pendant la période fœtale et néonatale, de l'élastigénèse intimale. Il forme la première lame élastique, puisque aucune autre cellule n'apparaît dans la couche sous-endothéliale.

Au-delà de la naissance, l'endothélium conserve un certain degré d'activité comme en témoigne la présence de petites unités en chapelets dans la portion interne de l'intima. Crée-t-il plusieurs fibres élastiques ? (Cette question reste actuellement sans réponse et est à l'étude.) Ce qui est certain, c'est que les couches élastiques les plus externes de la média, de même que les couches moyennes, sont le résultat d'une génèse sur place par des cellules conjonctives et musculaires contenues dans la média du fœtus.

III. - ETUDE DU VIEILLISSEMENT AORTIQUE

Le processus de vieillissement est constant mais variable suivant les individus. Il se traduit par un épaississement de l'intima associé à des modifications de la zone intima-média. Il est la conséquence de perturbations métaboliques intéressant la substance fondamentale et les couches élastiques les plus internes de la média. Ce dernier phénomène nous retiendra plus particulièrement.

— La zone de jonction intima-média présente des réactions tinctoriales particulières. Des colorants divers, les bleus en particulier, le bleu Alcian surtout, y mettent en évidence une abondante substance fondamentale riche en mucopolysaccarides acides. Son épaisseur est variable, peu nette dans l'aorte ascendante, inconstante dans le segment thoracique. Elle devient d'autant plus visible qu'on approche de la bifurcation iliaque. Sa présence traduit un trouble métabolique dans la nutrition de la paroi aortique. Cette zone se situe en effet entre la couche la plus interne nourrie exclusivement par imbibition à partir du plasma et la couche externe de la média irriguée par les vasa-vasorum. Ces conditions de nutrition précaire la rendent donc électivement fragile.

Mandel [47] a rapproché les conditions métaboliques de la média juxta-intimale de celles du cristallin : dans les deux on note le même mode nutritif par imbibition et la même insuffisance énergétique dans les processus de biosynthèse organique en ce qui concerne les acides ribonucléiques et les mucopolysaccarides. Ces faits expliquent l'état de sénescence précoce qui se traduit « au niveau du cristallin par l'opacification » et dans la zone de jonction intima-média par la libération des fonctions acides des chondroïtines sulfates. Ce même auteur souligne également la pauvreté enzymatique de la paroi artérielle qui commande un métabolisme à faible rendement. Tout stress, toute action toxique entraîne une diminution supplémentaire du capital énergétique provoquant son abaissement progressif et un dérèglement de la biosynthèse des protéines et des mucopolysaccarides.

Ainsi la présence au sein de la paroi artérielle d'une plage plus ou moins étendue, fortement bleu Alcian positive, peut être considérée comme une des manifestations des plus précoces et des plus sûres du vieillissement aortique. Une telle perturbation finit par gagner de proche en proche toute l'épaisseur de la média pour aboutir à la formation de lacs, intensément bleus, répartis dans toute la média des sujets âgés, traduisant une désintégration généralisée de la substance fondamentale. C'est l'aspect typique de « la média nécrose disséminée » de Cellina.

— Les phénomènes métaboliques sont également responsables de la désintégration de la première lame élastique interne et de son déplacement de plus en plus marqué vers l'adventice. Ce fait plus ou moins précoce est une des caractéristiques du vieillissement aortique. Il a été mis en évidence par M^me^ Sendrail [55] et ses collaborateurs. Ce processus de vieillissement peut être observé chez l'adulte jeune, surtout dans les segments distaux. La zone de jonction intima-média réalise d'emblée les conditions propices à la désorganisation et à la destruction des structures élastiques. Dans l'aorte ascendante, jusqu'à 40 ans, ce fait n'est que rarement observé, en dehors des cas pathologiques. C'est surtout dans les segments sous-diaphragmatiques qu'il est le plus net. La lame élastique la plus interne de la média, plus épaisse et plus franchement colorée que ses voisines, « authentique limitante élastique interne », se disloque,

s'interrompt ou s'efface progressivement sur une zone plus ou moins étendue de la circonférence vasculaire. Dans la zone où elle a disparu, une autre lame élastique, sise sur un plan plus externe, à un niveau qui appartient à l'épaisseur de la média, s'individualise avec les caractères propres à une limitante élastique interne, il s'agit bien d'une nouvelle limitante néoformée qui vient remplacer la première, désintégrée. De ce fait, se trouve incorporé à l'intima tout un matériel venu de la média : éléments collagènes, élastiques, et surtout cellules musculaires. Sur certaines coupes le processus se répète à des niveaux différents de plus en plus externes : il s'agit déjà d'une limitante de seconde formation qui s'efface et disparaît tandis que s'ébauche plus en dehors une nouvelle limitante élastique. Ainsi une incessante érosion mord sur les couches les plus profondes de la média, érosion qui, une fois amorcée, semble ne plus devoir s'arrêter. A ce processus, qui épaissit de plus en plus l'intima aux dépens de la média, Mme Sendrail-Pesqué et ses collaborateurs ont donné le nom « d'intimalisation » de la média. Ce phénomène « d'intimalisation » peut n'intéresser que la lame la plus interne, comme plusieurs lames internes. Dans ce dernier cas, c'est la suivante qui prend une individualisation plus nette et devient la première lame élastique interne, la « limitante ». Plusieurs rangées de cellules, de substance fondamentale situées entre ces lames basculent alors dans l'intima.

— L'examen ultramicroscopique précise le processus « d'intimalisation ». La couche sous-endothéliale de l'intima est formée d'une substance fondamentale parsemée de trousseaux de collagène orientés en tous sens. Sa densité croît de la zone interne à la zone de jonction. Au sein de ce tissu conjonctif se notent des éléments cellulaires, parmi lesquels s'observent de nombreuses cellules musculaires. Des formations élastiques dissociées en minces « stries » parallèles, effilochées ou en flamèches, sont retrouvées dans la zone profonde. Elles correspondent à la désintégration des premières lames élastiques de la média. A ce niveau la démarcation cesse d'être franche entre intima et média et une nouvelle « limitante élastique » se dessine en profondeur, plus externe. Le tissu conjonctif conserve la même disposition, mais les cellules musculaires sont plus nombreuses que dans la zone sous-endothéliale.

Au cours des premières années, l'accroissement est surtout le fait d'une transsudation plasmatique et de la pénétration, entre les fenêtres de la première lame élastique, de cellules fibroblastiques et musculaires, de substance fondamentale, venues de la média. Chez l'adulte, l'épaississement prend une signification nouvelle et provient surtout de la dislocation progressive des lames élastiques de la média et de leur incorporation successive par la couche interne.

L'épaisseur de la média se ressent au cours des années des amputations subies dans sa partie interne. Il en est ainsi chez le grand vieillard et le vieil athéromateux. Chez l'adulte, l'épaisseur de cette tunique reste longtemps inchangée, le processus d'érosion interne peut être compensé par une importance accrue des couches fibro-élastiques de la partie externe, juxta-adventitielle.

***

« Le vieillissement aortique » s'opère sur un mode constant. Il implique :

— l'épaississement et la fibrose de l'intima avec déplacement de la limitante interne vers l'extérieur et « intimalisation » de la média;

— la désorganisation progressive des lames élastiques de la média. Elles perdent de leur régularité, de leur continuité, elles s'amenuisent et se tronçonnent;

— l'hyperplasie musculaire, puis la fibrose interstitielle de la média;

— enfin, la surcharge lacunaire de la média en mucopolysaccarides acides par désintégration de la substance fondamentale.

TROISIÈME PARTIE

RAPPORTS ENTRE LA CONSTITUTION DE LA PAROI AORTIQUE ET LE DEGRE D'ATHEROME

L'athérome est une lésion dégénérative de la paroi des gros vaisseaux avec dépôt de substances lipidique et protidique, sur laquelle précipitent fréquemment des sels calcaires.

Les dépôts lipidiques sont constants dans l'intima de toute artère à partir d'un certain âge, mais varient d'un individu à l'autre. Leur intensité dépend cependant des conditions métaboliques générales et de la qualité de la paroi vasculaire. Dans l'histoire de l'athérogénèse, un point paraît acquis : quelles que soient les conditions de régime auxquelles sont soumis les individus, elles ne suffisent jamais à elles seules à constituer l'athérome. La lésion est commandée par l'état de la paroi des vaisseaux. Peu de dépôts lipidiques sur une paroi saine dont l'intima et surtout la jonction intima-média ont gardé intact leur fonction d'absorption et leur potentiel métabolique. Ces dépôts deviendront évidents et même considérables si certaines altérations des constituants pariétaux font un point d'appel pour de nouvelles réactions biochimiques.

C'est le rôle de la paroi aortique dans le développement de l'athérome que nous envisageons essentiellement. Les atteintes des différentes tuniques sont tour à tour

examinées au niveau de l'aorte thoracique (zone type pour cette description). A chaque moment de cette étude, des comparaisons sont effectuées avec les modifications propres au vieillissement spontané.

ANALYSE DES FAITS

— **L'intima** dans l'athérome est le siège d'un épaississement plus important que celui observé au cours du vieillissement physiologique banal, sans athérome. Il répond, comme pour un vaisseau non athéromateux, aux deux mécanismes déjà invoqués : l'accumulation plus ou moins homogène de matériaux sous-endothéliaux et l'incorporation d'un matériel provenant de la zone la plus interne de la média, par intimalisation.

Le premier dépend d'une multiplication d'éléments cellulaires polymorphes, cellules mésenchymateuses, fibroblastes, histiocytes plus ou moins chargés d'enclaves lipidiques, de cellules musculaires parallèles au grand axe du vaisseau et disposées sans ordre apparent. A cette multiplication cellulaire s'associe, dans des proportions très variables, une augmentation du matériel conjonctif intercellulaire: faisceaux collagènes, éléments élastiques tronçonnés, accumulation lipidique extracellulaire.

Le second correspond au processus « d'intimalisation » lié, comme nous l'avons déjà mentionné au cours du vieillissement, à l'involution des premières lames élastiques de la média qui se fragmentent et disparaissent partiellement. Au-delà de ces lames élastiques dégradées, la première des lames respectées, prenant une tinctorialité plus affirmée, devient la nouvelle limite entre l'intima et la média. L'intima se trouve augmentée de tous les éléments de la média auparavant situés entre l'ancienne et la nouvelle lame.

Ces modifications de l'intima présentent de grandes variations topographiques. Elles se retrouvent avec une intensité comparable dans tous les vaisseaux examinés. L'épaississement est cependant plus accentué dans les aortes fortement athéromateuses que dans les aortes avec un athérome débutant ou peu intense.

Morphologiquement, les modifications de structure responsables de l'épaississement sont, au degré près, identiques quelle que soit l'intensité de l'athérome.

— **La média** présente des altérations plus complexes qui intéressent les éléments élastiques, musculaires et collagène.

- *Dans les aortes de type 0* (peu athéromateuses macroscopiquement) :

La charpente élastique peut être respectée : les lames d'affinité tinctoriale homogène restent alors régulières, continues, parallèles entre elles. Parfois, la charpente élastique s'altère. La zone interne, au contact de l'intima, est alors la première lésée. Ses lames élastiques se fragmentent, perdent leur orientation et leur colorabilité. Elles disparaissent totalement ou persistent sous la forme d'un matériel granuleux, irrégulier et mal structuré. De telles lésions s'étendent de plus en plus loin dans la média, vers l'adventice. Dans les cas où l'atteinte est généralisée à la totalité de la média, les lames élastiques se raréfient et disparaissent, seules quelques-unes d'entre elles persistent. L'aorte perd alors progressivement son architecture caractéristique et devient musculaire. (C'est cette musculature qui paraît empêcher l'installation d'un athérome.)

- *Dans le type III* (aorte très athéromateuse), les altérations élastiques sont constantes et toujours très importantes. La zone interne de la média n'est jamais respectée et la structure élastique est, dans son ensemble, profondément bouleversée, parfois totalement détruite. Les lésions gagnent les régions profondes de la média et intéressent la totalité de la paroi : seules les fibres juxta-adventitielles gardent leur solidité. Ces altérations peuvent être disposées au hasard et ne pas atteindre toute la circonférence avec la même gravité. Un aspect « tigroïde » avec alternance de « flaques » lésées et de zones moins atteintes, réalise un aspect très caractéristique de l'athérome de type III.

Les cellules musculaires, rares dans une aorte thoracique saine, deviennent plus nombreuses dans les segments inférieurs du vaisseau.

- *Dans les aortes de degré 0* à armature élastique respectée, les éléments musculaires sont peu développés. Il s'agit de cellules fusiformes disposées dans des logettes

régulières, limitées par les lames élastiques. Toutes les orientations et groupements de ces cellules peuvent s'observer. Lors de lésions des fibres élastiques, les cellules musculaires deviennent nombreuses dans la zone interne de la média, paraissent parfois toutes rassemblées à ce niveau. Lorsqu'elles sont réparties sur toute l'épaisseur de la média, elles prédominent cependant dans cette zone sensible. Dans les deux cas, elles forment des faisceaux circulaires, avec une organisation régulière dont la direction générale reproduit celle des lames élastiques détruites.

- *Dans les aortes de degré III* les cellules musculaires sont peu nombreuses et la dégénérescence élastique est constante et profonde. Les cellules musculaires sont situées avec prédilection dans la zone interne de la média, mais n'y forment jamais de faisceaux parallèles à l'architecture élastique. Elles sont disposées sans ordre ou s'orientent perpendiculairement à l'axe vasculaire.

Le matériel collagène :

- *Dans les aortes de type 0,* il est peu abondant. Il est régulièrement réparti dans toute l'épaisseur de la média ou dessine un manchon qui accompagne les vasa-vasorum dans la moitié externe de celle-ci.

- *Dans les aortes de type III* le tissu collagène est très abondant : tantôt réparti régulièrement, dans les aortes où la dégradation élastique est intense et où les éléments musculaires sont peu nombreux; tantôt très irrégulièrement, formant des amas de tissu fibreux individualisés ayant la valeur d'une cicatrice.

— **L'adventice** est toujours fibreuse, quel que soit le degré d'athérome. Elle est formée de faisceaux collagènes d'orientation mal définie, de cellules mésenchymateuses et se raccorde avec le tissu conjonctif du médiastin et de l'espace rétropéritonéal. Il n'existe pas de différences notables entre les aortes de degré 0 et de degré III.

*
**

Au niveau des autres segments aortiques se retrouvent toutes les altérations élémentaires notées dans l'aorte thoracique :

— épaississement de l'intima et intimalisation plus ou moins importante;

— dislocation élastique diffuse ou parcellaire (aspect « tigroïde »);

— augmentation du collagène;

— participation variable des éléments musculaires.

Dans l'aorte abdominale, ces lésions se regroupent et aboutissent à la formation d'une paroi de type fibreux ou musculaire non systématisé. Ces deux aspects se retrouvent aussi bien dans un athérome de type 0, où elles sont contingentes.

DÉDUCTIONS

Cette analyse des altérations retrouvées sur 80 aortes de sujets âgés de 37 à 84 ans, plus ou moins athéromateux, montre qu'il existe des relations entre les altérations de la structure de l'intima et de la média et l'intensité de l'athérome.

Au cours de la vie, l'épaisseur de l'intima augmente, nous l'avons déjà indiqué, par l'inondation de matériel d'origine plasmatique, secondairement organisé, par la multiplication des éléments cellulaires propres à l'intima et par le processus d'intimalisation, phénomène actif de dégradation progressive de la média.

Les aortes athéromateuses ont une intima très épaissie résultant d'une exagération de ce triple mécanisme. Son rôle dans l'installation de la plaque est essentiel, comme l'ont montré More, Movat et Haust [51-52]. Pour ces auteurs interviennent la diminution fonctionnelle du tissu élastique, l'atrophie des cellules musculaires lisses et une augmentation du tissu collagène. Wilens [62] établit également le rôle de la fibrose intimale diffuse dans le processus d'athérogénèse et son caractère plus prononcé dans les zones susceptibles d'être le lieu de formation d'une plaque. Pour Taylor [59], la fibrose intimale doit être associée à une dégénérescence progressive de la média interne avec accumulation de mucopolysaccarides acides, ce qui paraît correspondre au processus d'intimalisation.

Les aortes athéromateuses présentent des modifications de leur média plus ou moins accentuées suivant le degré d'intensité de l'athérome.

Tous les constituants de cette tunique sont intéressés par le processus, mais les lésions des lames élastiques semblent constituer, pour beaucoup d'auteurs, l'élément constant et nécessaire à la génèse de la plaque athéromateuse.

Pour Lansing, Alex et Rosenthal [40], la fragmentation du matériel élastique est la conséquence de « l'élastocalcinose », phénomène par lequel le calcium libre du tissu élastique est remplacé avec l'âge par un calcium minéralisé. Cette élastocalcinose modifierait la nature des échanges nutritionnels et favoriserait l'apparition de la plaque intimale et l'accumulation de lipides. Pour ces auteurs, la plaque intimale ne peut apparaître sans altération de la média.

Pour Adams et Tuoan [3], la lésion précoce de l'athérosclérose est une dégénérescence lipidique de cause inconnue, du tissu élastique artériel au niveau de la jonction intima-média.

Zugibe et Brown [63] considèrent la dégénérescence graisseuse des éléments élastiques de la zone interne comme la lésion première de l'athérosclérose. Il en résulte une altération de la perméabilité de la paroi qui, associée à une augmentation des lipides circulants, serait la cause des dépôts lipidiques et de la formation de la plaque. Pour ces auteurs, les dépôts de substances mucopolysaccaridiques acides qui augmentent avec l'âge n'ont pas de corrélations nettes avec les altérations élastiques.

Taylor [59], au contraire, considère l'association des altérations élastiques et l'accumulation des mucopolysaccarides acides comme constantes. Il admet avec Wilens [62] que cette accumulation en altérant la perméabilité du tissu sous-endothélial, joue un rôle prépondérant dans la localisation des lipides et dans le développement ultérieur de la plaque d'athérome.

Orcel et Loeper [43], étudiant les stades initiaux de l'athérosclérose, admettent la surcharge lipidique comme secondaire aux altérations de la média, essentiellement constituée par « une hyperplasie conjonctive, une raréfaction du tissu élastique, une métachromasie marquée de la substance fondamentale ». Ces auteurs montrent également qu'il existe une chute précoce du taux de silicium dans la paroi artérielle, conséquence d'une

altération initiale du tissu élastique et de la substance fondamentale. Cette chute est la cause de l'hyper-perméabilité pariétale.

Pour Ganter et Delarue [23], « le tissu élastique commande le développement et la vie des artères ». Les modifications physico-chimiques subies par ce tissu au cours du vieillissement jouent un rôle important dans la génèse de l'athérome et les dégénérescences, les ruptures des lames élastiques, à la jonction intima-média, sont la cause de l'augmentation en mucopolysaccarides acides de ces dépôts phospholipidiques.

***

Ainsi, pour la majorité des auteurs, les modifications structurales de la paroi artérielle au niveau de la zone juxta-intimale et en particulier les altérations des lames élastiques, sont le substratum constant de l'installation et de la localisation de la plaque d'athérome. L'atteinte de la charpente élastique aurait pour conséquence soit une accumulation de mucopolysaccarides acides, soit une baisse du taux du silicium artériel, soit un dépôt lipidique; autant de causes qui altéreraient la perméabilité pariétale. Ces lésions de la paroi restent cependant uniquement préparatoires, seules les perturbations humorales déclenchent l'apparition et le développement de la plaque d'athérome alors que les conditions hémodynamiques locales expliquent la localisation des dépôts.

Nos corrélations anatomo-pathologiques établies par l'examen de 80 aortes permettent quelques déductions. Elles ont déjà été exposées lors d'une publication toulousaine. Nous nous permettons de les rappeler. Elles éclairent sur le plan anatomo-pathologique le grand rôle joué par la paroi élastique de la média. Elles montrent que celle-ci disparue, peut être remplacée par un tissu musculaire très accentué qui permet au vaisseau de ne pas admettre une quantité trop importante de lipides et de ne pas devenir athéromateux.

« — L'épaississement de l'intima ne joue qu'un rôle secondaire dans le degré d'intensité de l'athérome.

— L'installation de l'athérome semble conditionnée par les altérations des lames élastiques.

— Les modifications des divers constituants de la média (fibres musculaires et collagène) jouent un rôle dans le degré d'intensité de l'athérome.

Si la charpente élastique est désintégrée et s'il n'existe pas de suppléance collagène et musculaire, l'athérome sera intense et précoce. Il en est de même si la suppléance est assurée par un tissu collagène seul, avec disparition des autres éléments de la paroi, ou si les faisceaux musculaires sont tronçonnés, fragmentés et mal orientés. L'armature musculaire n'a pas de cohésion et ne fait pas obstacle à l'installation d'un athérome intense.

Si, par contre, il s'établit une suppléance musculaire (fibres musculaires bien orientées, fasciculées) localisée à la zone interne de la média ou diffusée à toute son épaisseur, l'athérome sera peu intense car l'intégrité de la paroi vasculaire est maintenue et s'oppose ainsi à l'extension du dépôt lipidique » (Rumeau et coll. [55]).

La constitution de la paroi vasculaire aortique influe donc d'une manière importante sur l'installation et l'intensité des plaques athéromateuses.

***

Les altérations pariétales ne sont cependant pas suffisantes pour que s'installe l'athérome. Des désordres métaboliques généraux doivent s'y associer. En leur absence une paroi aortique même profondément altérée restera le siège d'un athérome modéré.

Au premier rang de ces facteurs, citons le vieillissement lié à l'âge, mais l'installation de l'athérome n'est pas un phénomène exclusif de la sénescence. Des facteurs hémodynamiques, métaboliques, toxiques, interviennent pour favoriser son éclosion.

Les facteurs hémodynamiques correspondent aux pressions, pulsions et frottements auxquels sont soumis la paroi aortique. Les plaques lipidiques ne se forment pas à n'importe quel niveau vasculaire, leur siège de prédilection se situe dans les zones de fortes pressions : bifurcations, coudures, rétrécissements. Pour l'aorte, l'athérome le plus intense se trouve au niveau de la bifurcation iliaque. Certains états pathologiques responsables de variations de pression, hypertension, réactions

vasomotrices, stress, favorisent le développement de l'athérome. Les hypotensions, au contraire, semblent le retarder.

Les troubles métaboliques en général, les variations de la lipémie et de la cholestérolémie en particulier, jouent un rôle considérable dans la génèse de l'athérome. Parmi les dérèglements métaboliques intenses, nous citerons le diabète qui favorise l'athérome par l'élévation du taux sanguin du cholestérol et par son action sur la structure vasculaire. Signalons dans le cadre des perturbations métaboliques, le rôle important de l'alimentation, qu'il s'agisse d'une absorption excessive de cholestérol ou d'un régime hypercalorique qui favorise la synthèse endogène du cholestérol.

A côté de ces facteurs généraux, l'importance des facteurs endocriniens a souvent été signalée. Les hormones femelles protégeraient en partie les vaisseaux des lésions athéromateuses. Ces faits n'ont pas été nettement prouvés et au cours de notre étude, nous n'avons pas observé de différences entre les degrés d'athérome chez l'homme et chez la femme.

Parmi les facteurs toxiques le plus important est l'anoxie. Ils agissent sur la nutrition de la paroi par certains agents physico-chimiques ou toxiques.

***

Plusieurs facteurs interviennent dans l'athérome. Les modifications de la paroi aortique jouent un rôle déterminant dans le développement de l'athérome. C'est sur un vaisseau à parois lésées que se forment les dépôts athéromateux les plus importants. Ce facteur local n'est pas seul en cause, des facteurs généraux, hémodynamiques et métaboliques surtout, interviennent obligatoirement dans l'apparition, la localisation et l'évolution de l'athérosclérose.

CONCLUSIONS

L'étude systématique de prélèvements aortiques à divers niveaux, chez des sujets dont l'âge s'échelonne de la naissance à plus de 80 ans, permet quelques déductions sur la constitution de ce vaisseau, son vieillissement et sur les rapports qui peuvent exister entre sa structure et l'installation d'un athérome.

— L'aorte, vaisseau élastique, subit des modifications au cours du vieillissement. L'intima s'épaissit progressivement, on assiste à un déplacement de la première lame élastique vers l'extérieur et une « intimalisation » de la média.

— La charpente élastique de la média se disloque au cours des ans. Les lames élastiques perdent de leur parallélisme, se tronçonnent, s'amenuisent. Le matériel collagène se densifie. Le contingent musculaire s'hyperplasie, compensant pour un temps le déficit élastique.

— L'étude ultrastructurale d'aortes de fœtus permet de montrer le rôle important de la cellule endothéliale dans la synthèse du matériel élastique. Des micro-unités élastiques nées au contact de la cellule de l'endothélium se fusionnent pour donner naissance à une lame continue, première lame élastique de la média. Les autres lames sont constituées par l'intermédiaire des cellules fibroblastiques et musculaires de la média. Il n'est pas interdit de penser que l'endothélium interviendrait dans la formation d'autres lames élastiques. Ceci n'est pas encore prouvé.

— Au cours du vieillissement, les lésions de la média jouent un rôle prépondérant dans la constitution de la plaque athéromateuse. Une armature élastique conservée

s'oppose à une athéromatose importante. Les altérations du tissu élastique préparent le dépôt athéromateux, celui-ci n'est pas obligatoire car une suppléance musculaire peut s'établir, maintenant en partie l'intégrité de la paroi.

Mais, dans tous les cas, pour qu'une plaque d'athérome s'installe, doivent intervenir des troubles généraux, métaboliques, hémodynamiques ou hormonaux.

Vu : *Le Président de Thèse,*

J. FABRE.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 28 octobre 1969.

Le Doyen,

Président du Conseil transitoire de Gestion.

G. LAZORTHES.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Adams (C.W.M.). — Role of lipids of aortic elastic fibers in atherogenesis. *Lancet,* 1959, *1,* 1075.

[2] Adams (C.W.M.). — Vascular histochemistry. Lloyd-Luke, ed., London, 1967.

[3] Adams (C.W.M.) et Tuoan (N.A.). — Elastic degeneration as source of lipids in the early lesion of atherosclerosis. *J. Path. Bact.,* 1961, *8,* 2, 131-139.

[4] Argaud (R.). — Recherche sur la structure des artères chez l'homme. *Thèse Méd.,* Toulouse, 1903.

[5] Balo (J.). — Connective tissue changes in atherosclerosis. *Inter. Rev. of connective tissue research,* Ed. Hall, New-York and London, 1963, *1,* 241.

[6] Barbareschi (G.). — L'apparato elastico dell'aorta nella arteriosclerosi. *J. Gerontol.,* 1954, 2/4, 273-284.

[7] Bartman (J.). — Ultrastructure of elastic tissue of the newborn rat aortic media. *J. de Microscopie,* 1968, *7,* 355.

[8] Bertelsen (S.). — Alteration in human aorta and pulmonary artery with age. *Acta Path. Microbiol. Scand.,* 1961, *51,* 206-228.

[9] Bierring (F.), Kobayasi (T.). — Electron microscopy of the normal rabbit aorta. *Acta Path. Microbiol. Scand.,* 1963, *57,* 154-168.

[10] Blumenthal (H.T.), Lansing (A.I.) et Gray (S.H.). — The inter-relation of elastic tissue and calcium in the genesis of arteriosclerosis. *Am. J. Path.,* 1950, *26,* 989-1009.

[11] Bouissou (H.), Sendrail-Pesqué (M.), Fabre (J.). — La surcharge mucoïde, lésion de base en pathologie aortique. *Sem. Hôp.*, 1963, *5*, 214-224.

[12] Bouissou (H.), Sendrail-Pesqué (M.), Castagnol (R.). — Etude histologique de l'aorte normale depuis la jeunesse jusqu'à la vieillesse. *Arch. Mal. Cœur-Vaisseaux*, 1966, suppl. n° 2, 11-22.

[13] Bouissou (H.), Sendrail-Pesqué (M.), Julian (M.), Fabre (M.-Th.), Rumeau (J.-L.), Durroux (R.). — La structure artérielle chez l'enfant et l'adulte jeune. Ses variations topographiques et physiologiques, ses perturbations au cours de quelques états pathologiques. Colloque international du C.N.R.S., Paris, 15, 17 juin 1967.

[14] Bouissou (H.), Rumeau (J.-L.), Julian (M.), Coste (E.), Rakotondrainibe (A.). — Qualité de la paroi aortique et degré d'intensité de l'athérome. *Arch. Mal. Cœur-Vaisseaux*, 1969, *62*, suppl. n° 1, 58-68.

[15] Bouissou (H.), Durroux (R.). — Endothélium aortique et élastigénèse (à paraître en Path. et Biol.).

[16] Braunstein (H.). — Histochemical study of the adult aorta. *Arch. Pathol.*, 1960, *69*, 617-632.

[17] Bunting (C.H.) et Bunting (H.). — Acid mucopolysaccharides of the aorta. *Arch. Pathol.*, 1953, *55*, 257-264.

[18] Curran (R.C.) et Crane (W.A.J.). — Mucopolysaccarides in the atheromatous aorta. *J. of Path. and Bact.*, 1962, *84*, 403-412.

[19] Delarue (J.) et Ganter (P.). — Quelques réflexions critiques sur les lésions initiales de l'athérosclérose. 33e Congrès Français de Médecine, Paris, 1961.

[20] Dock (W.). — Atherosclerosis: the facts and the mysteries. *Bull. New-York Acad. of Med.*, 1967, *43*, 792-797.

[21] Fontaine (R.), Mandel (P.), Pantesco (V.) et Kempf (E.). — Le métabolisme de la paroi artérielle et ses variations au cours du vieillissement. *Strasbourg Médical*, 1960, *9*, 605-615.

[22] Frankel (H.H.), Bernike (S.), Pater (Pr.), Edmonson (H.A.), Peters (R.L.), Pahle (W.S.). — Elastic membranes of the developing human aorta: histochemical and morphological investigation. *Arch. of Path.*, 1963, *76*, 474-483.

[23] Ganter (P.) et Delarue (J.). — Tissu élastique artériel et lésions précoces de l'athérome humain. Colloque international du C.N.R.S., Paris, 15, 17 juin 1967.

[24] Gardiol (D.). — Aspects histologiques et histochimiques de la sénescence des artères de gros et moyen calibre. *Ann. Anat. Path.*, 1964, *9*, 3, 269-280.

[25] Geer (J.C.). — Fine structure of human aortic intimal thickening and fatty streaks. *Lab. Invest.*, 1965, *14*, n° 10, 1764-1783.

[26] Greenlee, Theodore (K.), Ross, Russel, Hartman, Jerry (L.). — The fine structure of elastic fibers. *J. of Cell. Biol.*, 1966, *30*, n° 1, 59.

[27] Haust (M.D.). — Fine fibrils of extra-cellular space (microfibrils) their structure and role in connective tissue organization. *Am. J. Path.*, 1965, *47*, 1133-1137.

[28] Haust (M.D.), More (R.H.), Movat (H.Z.). — The mechanism of fibrosis in arteriosclerosis. *Am. J. Path.*, 1959, *35*, 265-273.

[29] Haust (M.D.), More (R.H.), Movat (H.Z.). — The role of smooth muscle cells in the fibrogenesis of arteriosclerosis. *Am. J. Path.*, 1960, *37*, 377-389.

[30] Haust (M.D.), More (R.H.), Bencosmes (A.), Balis (J.M.). — Elastogenesis in human aorta : an electron microscopy study. *Exp. Molec. Pathol.*, 1965, *4*, 508-524.

[31] Haust (M.D.), Willie (J.C.), More (R.H.). — Electron microscopy of fibrin in human atherosclerotic lesions. *Exp. Molec. Pathol.*, 1965, *4*, 205-216.

[32] Jensen (J.G.). — An electron microscopic study on the morphology of the elastin in fœtal human aorta. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 1962, *56*, 388-398.

[33] Kaplan (D.), Meyer (K.). — Mucopolysaccarids of aorta at various age. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1960, *78*, 105.

[34] Karrer (H.E.). — An electron microscope study of the aorta in young and in aging mice. *J. Ultrastruct. Res.*, 1961, *5*, 1, 1-27.

[35] Komuro (K.). — Histochemical studies on the age changes of the human arteries. *J. Kyoto Prefect. Med. Univ.*, 1962, 71/1, 65-98 (abstracts).

[36] Kumar (V.), Berenson (G.S.), Ruiz (H.), Dalferes (E.R.) et Strong (J.P.). — Acid mucopolysaccharides of human aorta. Part I : variations with maturation. Part 2 : variations with atherosclerosis involvement. *J. Atheroscl. Res.*, 1967, *7*, n° 5, 573-590.

[37] Laitinen (E.). — Changes in the elemental structures of the aorta in human and experimental atherosclerosis. *Acta Path. Microb. Scand. Supp.*, 1963, *167*, 9-92.

[38] Lansing (A.I.). — The role of elastic tissue in the formation of the atherosclerotic lesion. *Ann. Intern. Med.*, 1952, *1*, 39-49.

[39] Lansing (A.I.). — The arterial wall aging structure and chemistry. Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 1959.

[40] Lansing (A.I.), Alex (M.) et Rosenthal (T.B.). — Atheromatosis as a sequel to senescent changes in the arterial wall. *J. Gerontol.*, 1950, *5*, 314-318.

[41] Lhotka (J.F.). — Polysaccharides localization in the developing human aorta. *Anat. Rec.*, 1963, 145-364.

[42] Loepper (J.), Loepper (J.) et Beurlet (J.). — Contribution à l'étude des lésions initiales de l'athérosclérose. *Pres. Méd.*, 1963, *71*, n° 4, 169-172.

[43] Loepper (J.), Loepper (J.) et Orcel (L.). — Etudes histologique et chimique des stades initiaux de l'athérosclérose. *Bull. et Méd. Hôp. Paris,* 1965, *77,* 651-654.

[44] Low (F.N.). — Microfibrils. *Anat. Rec.,* 1962, *142,* 131-137.

[45] Mc Gill (I.G.). — Arterial elastin : a review. *Guy's Hosp. Rap. G.B.* 115, n° 2, 91-104.

[46] Manalo Estrella (P.), Barker (A.E.). — Histopathologic findings in human aortic media associated with pregnancy. *Arch. of Path.,* 1967, *83,* 336-341.

[47] Mandel (P.). — Rôle du métabolisme de la paroi artérielle dans la génèse de l'athérome. *Arch. Sci. Méd.,* 1962, *113,* 4-5, 222-236.

[48] Manley (G.). — Changes in vascular mucopolysaccharids with age and blood pressure. *Brit. J. Exp. Path.,* 1965, *4,* 2, 125-134.

[49] Moore (R.D.), Schoenberg (M.D.). — The relations of mucopolysaccharides of vessel walls to elastic fibers and endothelial cells. *J. Path. and Bact.,* 1959, *77,* 163-169.

[50] Moret (P.R.). — Modifications de l'élasticité artérielle avec l'âge. *Bibl. Cardiol.,* 1964, *15,* 40-75.

[51] Movat (H.Z.), Haust (M.D.) et More (R.H.). — The morphologic elements in the early lesions of atherosclerosis. *Am. J. Path.,* 1959, *35,* 93-101.

[52] Movat (H.Z.), More (R.H.) et Haust (M.D.). — The diffuse intimal thickening of the human aorta with aging. *Am. J. Path.,* 1958, *34,* 1023-1031.

[53] Pease (D.C.), Paule (W.H.). — Electron microscopy of elastic arteries, the thoracic aorta of the rat. *J. Ultrastruct. Res.,* 1960, *3,* 469-483.

[54] Reale (E.), Ruska (H.). — L'ultrastructure des parois vasculaires. Morphologie und histochemie der Gefasswand, Teil. Part I, II. Ed., 1966, S. Karger Basel.

[55] Sendrail-Pesqué (M.), Julian (M.), Durroux (R.), Fabre (M.-Th.), Rumeau (J.-L.), Bouissou (H.). — Le vieillissement aortique. *Path. et Biol.*, 1969, *17*, 223-234.

[56] Smith (E.B.). — Intimal and medial lipids in human aorta. *Lancet*, 1960, *1*, 799-803.

[57] Smith (E.B.). — The influence of age and atherosclerosis on the chemistry of aortic intima. *J. Atheroscl. Res.*, 1965, *5*, 224-240.

[58] Smith (C.H.), Steiner (M.M.), Huan-Pao-Wang. — Aging changes in the tunica media of the aorta (mice and cats). *Anat. Rec.*, 1951, *109*, 1, 13-49 (abstracts).

[59] Taylor (H.E.). — The role of mucopolysaccharides in the pathogenesis of intimal fibrosis and atherosclerosis of the human aorta. *Am. J. Path.*, 1953, 29/5, 871-883.

[60] The connective tissue. Ed. Wagner (E.M.), Smith (D.F.). The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1967.

[61] Wellman (W.E.), Edwards (J.E.). — Thickness of the media of the thoracic aorta in relation to age. *Arch. Path.*, 1950, *2*, 183-188.

[62] Wilens (S.L.). — The nature of diffuse intimal thickening of arteries. *Am. J. Path.*, 1951, *27*, 825-840.

[63] Zugibe (F.T.), Brown (K.D.). — Histochemical studies in atherogenesis: human aorta. *Circulation Res.*, 1960, *8*, 287-295.